

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

НЕМЦОВ Л.М.¹, ЮПАТОВ Г.И.¹, ГАВРИЛЕНКО Л.А.², МЛЯВЫЙ А.Н.³,
КОСИНЕЦ Н.С.², ХВОЩЁВ А.В.¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский областной клинический специализированный центр, г. Витебск, Республика Беларусь

³Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 7-21.

EOSINOPHILIC PATHOLOGY OF THE LARGE INTESTINE

NEMTSOV L.M.¹, YUPATAU G.I.¹, GAVRILENKO L.A.², MLYAVIY A.N.³, KOSINETS N.S.², KHVOSHCHYOV A.V.¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Specialized Centre, Vitebsk, Republic of Belarus

³Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):7-21.

Резюме.

В статье представлен обзор литературы по проблемам этиологии, патогенеза, диагностики и менеджмента эозинофильной патологии толстого кишечника и описание клинического случая с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки толстой кишки из собственного опыта авторов статьи. Число сообщений об «эозинофильном колите» (ЭК), диагностированном по наличию эозинофильной инфильтрации слизистой толстой кишки у пациентов с кишечными симптомами, значительно увеличилось за последние 10-15 лет. Консенсус в отношении его диагностики и менеджмента отсутствует. Диагностика первичного ЭК основана на биопсии толстой кишки, что является особенно сложной задачей в отсутствии строгих диагностических критериев и требует внимательного исключения вторичных причин. ЭК чаще следует рассматривать как неспецифическую воспалительную реакцию, учитывая большое количество известных факторов, связанных со вторичной эозинофильной инфильтрацией толстой кишки, в том числе паразиты и лекарственные средства, неспецифичность клинических проявлений и отсутствие корреляции между симптомами и плотностью эозинофильного инфильтрата. Терапевтические подходы к ЭК основаны на анализе небольшой серии клинических случаев. Необходимы рандомизированные контролируемые клинические исследования, чтобы определить четкие клинические и патоморфологические диагностические критерии ЭК и стратегию его менеджмента.

Ключевые слова: эозинофильный колит, эозинофильное гастроинтестинальное расстройство, эозинофилы.

Abstract.

The article presents literature review on the problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and management of eosinophilic pathology of the large intestine and the description of the clinical case with eosinophilic infiltration of the colonic mucosa from the authors' own experience. The number of reports on "eosinophilic colitis" (EC), diagnosed by the presence of eosinophilic infiltration of the colonic mucosa in patients with intestinal symptoms significantly increased during the past 10-15 years. There is no consensus concerning its diagnosis and management. The diagnosis of primary EC is based on large intestine biopsy, which is an extremely difficult task in the absence of strict diagnostic criteria and requires careful elimination of all secondary causes. EC should often be considered as a nonspecific inflammatory response, taking into account a large number of known factors, including parasites and drugs, that are associated with secondary eosinophilic infiltration of the large intestine, non-specificity of clinical manifestations and the absence of correlation between the symptoms and the eosinophilic infiltrate density. The therapeutic approaches to EC are based on the analysis of a small series of clinical cases. Randomized controlled clinical trials are needed to determine precise clinical and pathomorphological diagnostic criteria for EC and the strategy of its management.

Key words: eosinophilic colitis, eosinophilic gastrointestinal disorder, eosinophils.

Простейшее определение эозинофильного колита (ЭК) заключается в том, что это – воспалительное заболевание кишечника, обусловленное эозинофильной инфильтрацией стенки (в дальнейшем – эозинофилией) толстой кишки. ЭК часто обсуждался в связи с эозинофилией других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и такой термин, как «эозинофильное гастроинтестинальное расстройство» (ЭГИР, англ. EGID, eosinophilic gastrointestinal disorder), используют для обозначения любого гиперэозинофильного состояния в ЖКТ [1-8]. Однако нет достаточно убедительных доказательств связи ЭК с эозинофильной инфильтрацией других отделов ЖКТ. ЭК имеет другой патогенез, и его лучше рассматривать как отдельную нозологию [1].

Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки развивается при различных нарушениях, включая пищевую аллергию, паразитарные инвазии и воспалительные заболевания кишечника. Редкая первичная форма ЭК описана в около 100 сообщениях о случаях заболевания [1, 2, 9].

Гистологические находки эозинофильной инфильтрации в биоптатах, полученных при колоноскопии у пациентов с выраженными симптомами нарушения функции толстой кишки, послужили поводом для целой серии публикаций, посвященных проблеме ЭК [1-7]. В то же время, эозинофильные инфильтраты в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки были выявлены у некоторых бессимптомных либо с незначительной кишечной симптоматикой детей и взрослых пациентов [6]. В настоящий момент нет признанных критериев оценки диагностически значимого эозинофильного инфильтрата при ЭК, так как четко не определен верхний диапазон нормального количества эозинофилов в слизистой оболочке толстой кишки. Консенсус в отношении диагностики и терапии ЭК отсутствует, а неопределенность усугубляется использованием одного и того же термина для описания идиопатического увеличения эозинофилов в слизистой оболочке толстой кишки и эозинофильной воспалительной реакции на известные этиологические агенты, такие как паразиты или лекарственные средства [1-3, 5, 6, 9]. Таким образом, существуют противоречия относительно клинических и патогистологических критериев эозинофильной патологии толстого кишечника и не разработаны стандартные подходы к ведению пациентов с ЭК.

Цель – представить обзор литературы, посвященной диагностике и лечению эозинофильной патологии толстого кишечника, с описанием клинического случая ЭК из собственного опыта авторов статьи.

История вопроса и эпидемиология

Первичное ЭГИР, впервые описанное Kaijser в 1937 году [1], представляет собой спектр редких желудочно-кишечных расстройств, характеризующихся эозинофильным воспалением, при исключении известных причин эозинофилии, таких как паразитарные инвазии, реакция на лекарственный препарат или злокачественное новообразование [8].

ЭГИР может поражать любой сегмент или несколько сегментов ЖКТ от пищевода до кишечника, что приводит к различным клиническим проявлениям, включая эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный колит (ЭК). Неясно, имеют ли эти расстройства общий патогенез или действительно различны [1, 5, 6, 8]. Некоторый перекрест существует, в частности, при эозинофильной патологии дистальнее пищевода между эозинофильным гастроэнтеритом и ЭК [3].

ЭК был впервые описан в 1936 году, и термин впервые появился в литературе в английском языке в 1959 году [1, 9]. Впоследствии термин «эозинофильный колит» использовался для описания проявлений паразитарной инвазии толстой кишки и непереносимости молока у новорожденных (milk-intolerant neonates) [10]. ЭК представляет собой наименее частое проявление ЭГИР, если оно не сочетается с болезнью в других сегментах ЖКТ [9, 11]. Первичный ЭК является редчайшим проявлением ЭГИР. Тем не менее, наблюдается экспоненциальный рост распознавания ЭК, получено сообщение о 196 случаях за последнее десятилетие [2, 9]. Чаще ЭК встречается в раннем детском возрасте (1-3 года) и у молодых взрослых людей (20-25 лет) без определенных гендерных различий [1].

Диагноз первичного ЭК остается сложным, поскольку отсутствует как четкое определение самого заболевания, так и консенсус относительно его патогистологических критериев [2]. Так как вторичное эозинофильное воспаление может произойти при многих желудочно-кишечных расстройствах, таких как IgE-опосредованная пищевая аллергия, целиакия и воспалительные заболевания кишечника, истинная заболеваемость

и распространенность первичного ЭК остается в значительной степени неизвестной [3].

Свойства эозинофилов и их роль в патогенезе эозинофильного колита

Эозинофилы – полиморфно-ядерные гранулоциты, отличительной особенностью которых является наличие оксифильных гранул, содержащих специфические белки. Процессы пролиферации и дифференцировки эозинофилов (эозинофилопоэз) осуществляются исключительно в костном мозге. Под влиянием хемокинов, в частности эотаксина-1, эозинофилы покидают кровеносное русло и мигрируют в ткани. Эозинофилы являются преимущественно тканевыми клетками. На каждый циркулирующий в крови эозинофил приходится около 300 клеток (зрелых и незрелых) в костном мозге и от 100 до 300 эозинофильных лейкоцитов в тканях [2, 7].

Эозинофилы ЖКТ являются преобладающей популяцией тканевых лейкоцитов эозинофильного ряда, где они пребывают в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (*lamina propria*) всех сегментов, кроме пищевода, выступая, прежде всего, в качестве противопаразитарного защитного механизма [7]. Эозинофильная плотность в слизистой оболочке толстой кишки увеличивается не только при паразитарных инвазиях и редком первичном ЭК, но и при пищевой аллергии, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), а также в ответ на различные стимулы, включая травму, инфекцию и аллергены [2, 6, 7, 9].

Эотаксины-1, -2 и -3 играют важную роль в регулировании уровня эозинофилов в кишечнике [2, 7]. Интерлекин-5 (IL-5) является ключевым медиатором, обеспечивающим финальные стадии созревания эозинофильных лейкоцитов и поступление последних в периферическую кровь, а затем и во внутренние органы. Его гиперпродукция, по крайней мере в моделях трансгенных мышей, приводит к выраженной эозинофилии, в то время как делеция гена IL-5 заметно снижает эозинофильную инфильтрацию некоторых органов, включая ЖКТ, после приема аллергена [4].

Эозинофил является одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом. Эозинофилы содержат цитотоксины, чье высвобождение (путем дегрануляции) и активация обеспечивают защиту организма-хозяина против глистных инвазий, а также вызывают

повреждение тканей при воспалительных и аллергических заболеваниях. Их гранулы содержат специфические катионные белки: главный щелочной (основной) белок (МБР), эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильный нейротоксин (EDN) и эозинофильную пероксидазу (ЕРО). Эти белки обладают цитотоксическим эффектом на эпителий пищеварительного тракта, а также вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением цитокинов (интерлейкины IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, трансформирующий фактор роста TGF- β), хемокинов (эотоксины) и нейромедиаторов (субстанция Р, вазоактивный интестинальный полипептид) [2, 7, 12].

Агрессивность эозинофилов может осуществляться с включением других механизмов. Благодаря наличию ферментного комплекса – НАДФ-оксидазы, а также активации компонентов фосфатидилинозитолового цикла, в эозинофилах происходит выработка высокотоксичного супероксид-аниона. У эозинофилов также обнаружена IgE-антителозависимая цитотоксичность. Эозинофилы являются микрофагами, которые мигрируют в очаг воспаления, где осуществляют эффективное поглощение относительно небольших растворимых антигенов (гранулы тучных клеток, иммунные комплексы), осуществляя их полное расщепление путем генерации высокотоксичных супероксидных и нитроксидных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления. Эозинофилы являются также источником металлопротеиназ межклеточного матрикса, которые играют важную роль в реакциях воспаления [7, 12].

Эозинофилы секретируют свыше 30 различных цитокинов, включая медиаторы с провоспалительной (IL-2, IL-12, интерферон- γ , фактор некроза опухоли альфа ФНО- α), противовоспалительной (IL-4, IL-5, IL-13) и иммуносупрессорной (IL-10, TGF- β) активностью, участвующие в реализации и регуляции Th1- и Th2-опосредованного иммунного ответа. Медиаторы, выделяемые эозинофилами, как правило, производятся в относительно небольших количествах, однако при заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией, эозинофилы являются основным источником цитокинов. Различие цитокинсекреторных свойств Т-лимфоцитов, являющихся главным источником цитокинов и эозинофилов заключается в том, что эозинофильные лейкоциты способны депонировать их в виде преформированных медиаторов. Это позволяет немедленно высвобождать необходимые количе-

ства медиатора при активации клетки, тогда как для синтеза цитокинов требуется больший промежуток времени [7, 12, 13].

Эозинофилы осуществляют антиген-распознающие функции с помощью многочисленных рецепторов, связывающих небелковые бактериальные и паразитарные антигены. Эозинофилы способны также выполнять антиген-представляющую функцию, осуществляя презентацию антигенных детерминант различной природы иммунокомпетентным клеткам [4, 7, 12, 13].

Таким образом, современные представления указывают на способность эозинофильных клеток не только участвовать в патогенезе аллергических заболеваний и паразитарных инвазий, но и играть существенную роль в механизмах регуляции иммунного ответа и воспаления.

Патогенез ЭК основан на генетических факторах, но проявляется под воздействием окружающей среды, действуя с помощью механизмов адаптивного Т-клеточного иммунитета, которые включают экспрессию интерлейкинов и хемокина, эотаксина [3, 5, 6, 10]. Являются ли кишечные эозинофильные расстройства или IgE-, или не-IgE-опосредованными – неясно. Предполагают, что IgE взаимодействуют с рецепторами тучных клеток, накапливающихся в интерстиции толстой кишки [13]. Другие исследования указывают на не-IgE-опосредованный процесс: Th2-опосредованное кишечное аллергическое заболевание с участием CD4 – Th2-лимфоцитов [12]. Скопление тучных клеток и их дегрануляция в ткани стенки толстой кишки поддерживают значение IgE при ЭК [13].

Другие авторы [3], однако, показывали, что циркулирующие лимфоциты, сенсibilизированные к пищевым антигенам, ответственны за клинические симптомы у детей с гиперчувствительностью к пищевому белку. Несмотря на то, что безаллергенная диета представляет собой одну из терапевтических стратегий ЭГИР, она не столь эффективна у взрослых пациентов. Следовательно, ЭК у взрослых, скорее всего, представляет собой не-IgE-ассоциированное расстройство, действующее через Th2-лимфоциты-опосредованный механизм [10].

Ассоциация воспалительных заболеваний кишечника с эозинофилией

Сообщают об ассоциации воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с эозинофилией слизистой оболочки, однако роль эозинофилов

в патогенезе ВЗК остаётся неопределенной. Исследования биоптатов и резецированных участков толстой кишки при ВЗК (неспецифическом язвенном колите и болезни Крона) выявили повышенное количество эозинофилов и высокое содержание эозинофильных гранулярных белков в слизистой оболочке, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с синдромом раздраженного кишечника. Повышенные уровни эозинофильных катионных белков также были обнаружены в кале у пациентов с ВЗК [5].

Наиболее распространенное мнение, основанное на клинических наблюдениях и исследованиях лабораторных животных, заключается в том, что эозинофилы накапливаются в слизистой оболочке, где они синтезируют и освобождают воспалительные медиаторы, которые приводят к повреждению тканей [14, 15]. Менее распространенное мнение состоит в том, что эозинофилы могут быть фактором, который предотвращает воспаление [16-18]. Это основано на клинических данных, что эозинофилия слизистой оболочки предшествует началу ВЗК, и экспериментальных данных о роли эозинофилов в поддержании и восстановлении эпителиальной барьерной функции [19-23].

Было установлено, что выраженность эозинофильной инфильтрации у пациентов с неспецифическим язвенным колитом является наиболее значимым предиктором отсутствия ответа на терапию [20]. Показано не только увеличение эозинофилии слизистой оболочки, но также и IL-5 в резецированной толстой кишке у пациентов с болезнью Крона при эндоскопически подтвержденном рецидиве. Повышение концентрации эозинофильных гранулярных белков в стуле коррелирует с тяжестью заболевания. Гранулярные белки могут указывать на рецидив ВЗК по увеличению уровней ЕСР и ЕРО в стуле. Наконец, снижение уровней гранулярных белков в стуле может указывать на ремиссию болезни. Например, фекальные уровни ЕРО у пациентов с неспецифическим язвенным колитом уменьшались после лечения кортикостероидами [5, 21].

Будущие исследования позволят оценить роль эозинофилов в патогенезе и их клиническую значимость как биомаркеров воспаления при ВЗК [19].

Этиология эозинофильного колита

Точная этиология первичного ЭК остается

неясной [3, 5, 6, 9]. Существует, несомненно, взаимодействие между генетическими и экологическими факторами, так как 16% пациентов с ЭГИР имеют члена семьи с подобным расстройством. Кроме того, аллергический компонент возможен при ЭГИР в детском возрасте: 80% пациентов имеют сопутствующие atopические заболевания, а у 62% – специфическая пищевая гиперчувствительность – эозинофильный проктоколит, который развивается у детей раннего возраста на грудном вскармливании или при искусственном вскармливании смесями на основе гидролизированных протеинов [10]. Эозинофилии слизистой оболочки кишечника, вероятно, представляют широкий спектр состояний, простирающийся от преимущественно IgE-опосредованных, первичных ЭГИР до вторичных и не IgE-опосредованных ЭГИР, обусловленных клеточной гиперчувствительностью, таких как ВЗК и целиакия [8].

Более того, многие варианты ЭГИР развиваются при отсутствии эозинофилии крови, в первую очередь, при эозинофильном эзофагите и ЭК. Это отличает ЭГИР от классических состояний эозинофилии в крови, таких как гиперэозинофильный синдром (ГЭС). ГЭС проявляется значительно повышенным уровнем эозинофилов крови ($\geq 1500/\text{мкл}$) в сочетании с эозинофильной инфильтрацией и клиническими симптомами поражения кожи и внутренних органов, таких как сердце и легкие. При ГЭС изменения в ЖКТ представлены эозинофильной инфильтрацией различных отделов, как правило, не приводящей к потере веса, рвоте, боли в животе и диарее [1-3].

Эозинофилия кишечника может также развиваться вторично при *Helicobacter Pylori* ассоциированном гастрите, целиакии, аутоиммунных заболеваниях, системных заболеваниях соединительной ткани [(склеродермия, васкулиты, синдром Чарга-Стросса (Churg-Strauss), синдром Толоса-Ханта (Tolosa-Hunt syndrome)], воспалительных заболеваниях кишечника, злокачественных опухолях (табл. 1) [3, 24]. Важные вторичные причины включают гельминтозы (трихоцефалез, энтеробиоз и стронгилоидоз) и реакции на лекарственные препараты, такие как клозапин, карбамазепин, рифампицин, препараты золота, напроксен, такролимус [2, 3, 5, 24-28].

Клинические проявления и диагноз эозинофильного колита (ЭК)

ЭК имеет различную частоту по возрасту и

особенности клиники у детей и взрослых людей молодого возраста (20-25 лет). По распространенности эозинофильной инфильтрации ЭК может протекать с поражением всего толстого кишечника или в отдельных сегментах толстой кишки. Нет четких клинических проявлений, которые отличают изолированное заболевание толстой кишки от распространенного ЭГИР с вовлечением желудка и/или тонкого кишечника. Клинические проявления ЭК зависят, в основном, от слоев стенки толстой кишки, наиболее пострадавших от эозинофильной инфильтрации [2].

Преимущественно слизистый вариант ЭК, наиболее распространенная форма, связан с повреждением слизистой оболочки и манифестирует мальабсорбцией, диареей и энтеропатией с потерей белка. Трансмуральный вариант ЭК, о нём сообщается реже, характеризуется утолщением стенки толстой кишки и проявляется остро, иногда острой кишечной непроходимостью (инвагинация или заворот) или перфорацией [27]. Серозный вариант ЭК, чрезвычайно редкая форма, проявляется асцитом, при котором эозинофилы являются преобладающим до 95% типом клеток в асцитической жидкости [1-3, 29].

Возможные клинические проявления эозинофильного колита:

- Боль в животе;
- Потеря веса;
- Мальабсорбция;
- Кровавая и некровавая диарея;
- Эозинофилия (в общем анализе крови);
- Эозинофильный асцит;
- Кишечная непроходимость (заворот, инвагинация);
- Экссудативная энтеропатия (энтеропатия с потерей белка);
- Инфильтрация и перфорация стенки толстой кишки;
- Длительная лихорадка.

Аллергические кожные пробы при эозинофильных заболеваниях применяются ограниченно из-за недостаточной чувствительности и специфичности. Однако отрицательный кожный прик-тест весьма полезен для исключения IgE-опосредованной пищевой аллергии. Отрицательный кожный прик-тест имеет значение в сочетании с клиническими данными и результатами лабораторных исследований у детей с эозинофильным проктоколитом, при котором IgE предположительно имеет важное значение для активности заболевания. И наоборот, положительный

Таблица 1 – Классификация эозинофильных гастроинтестинальных расстройств

Первичные эозинофильные гастроинтестинальные расстройства	Вторичные гастроинтестинальные эозинофильные расстройства
Эозинофильный эзофагит	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Первичный эозинофильный гастроэнтерит	Инфекции и паразитарные инвазии: протозойные, гельминтозные, грибковые и другие патогены
Первичный эозинофильный колит	Медикаментозные (например: напроксен, клозапин, рифампицин, эналаприл, карбамазепин, препараты золота, интерфероны, такролимус)
Пищевая аллергия: - IgE-опосредованная - не-IgE-опосредованная	Системные и аутоиммунные заболевания: - системные заболевания соединительной ткани (например; системная красная волчанка, склеродермия, гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит, периартериит узелковый, фасциит эозинофильный) - васкулиты - синдром Чарга-Стросса (Churg-Strauss) - синдром Толоса-Ханта (Tolosa-Hunt) - реакция отторжения трансплантата
Эозинофильный (аллергический, индуцируемый пищевым белком) колит раннего детского возраста	Хеликобактерный гастрит
	Целиакия
	Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)
	Злокачественные новообразования
	Ятрогенная патология (например, спровоцированная применением лекарственных препаратов, использованием медицинского оборудования и инструментов)

кожный прик-тест не может обеспечить обоснование диагноза, а лишь подтверждает некоторые доказательства пищевой аллергии, наряду с соответствующей клиникой и анамнезом [1-3].

Эндоскопические изменения при ЭК, такие как очаговая эритема, обеднение сосудистого рисунка и поверхностное изъязвление, неспецифичны. В некоторых случаях ЭК слизистая оболочка выглядит совершенно нормальной. Существенной для диагноза является биопсия, позволяющая выявить эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки толстой кишки. Учитывая неспецифические симптомы – боль в животе, запор, диарею и ректальное кровотечение, отсутствие отличительных клинических находок и рецидивирующее течение – диагноз ЭК должен обосновываться исследованием биоптата толстой кишки [1-3, 5, 6].

Исследование биоптата обычно демонстрирует пласты эозинофильной инфильтрации в lamina propria слизистой оболочки толстой кишки, реже с распространением на подслизистый и мышечный слой (рис. 1-3). Другие гистологические находки, которые можно наблюдать в толстой кишке, – эозинофильные микроабсцессы, эозинофильный криптит и расположенные преимущественно в поверхностных слоях внутриэпителиальные эозинофилы [2]. Необходимы множественные биоптаты, так как эозинофильная инфильтрация не только распространяется неравномерно при ЭК, но и количество эозинофилов в норме обычно имеет широкий диапазон в различных сегментах толстой кишки, демонстрируя проксимально-дистальное распределение от 35 эозинофилов в слепой кишке со снижением до 8-10 эозинофилов в прямой кишке (в поле микро-

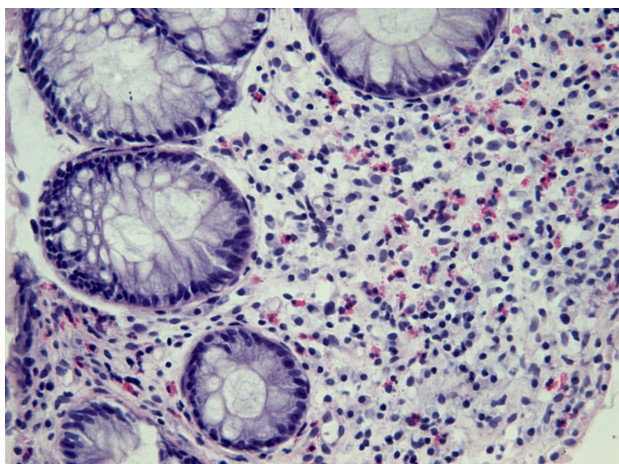


Рисунок 1 – Пациент Т., 57 лет. Прямая кишка.

Хронический очаговый активный колит.

В собственной пластинке слизистой имеет место очагово-диффузное распределение эозинофильных гранулоцитов (до 70 в поле зрения при увеличении $\times 400$) (автор – А.Н. Млявый).

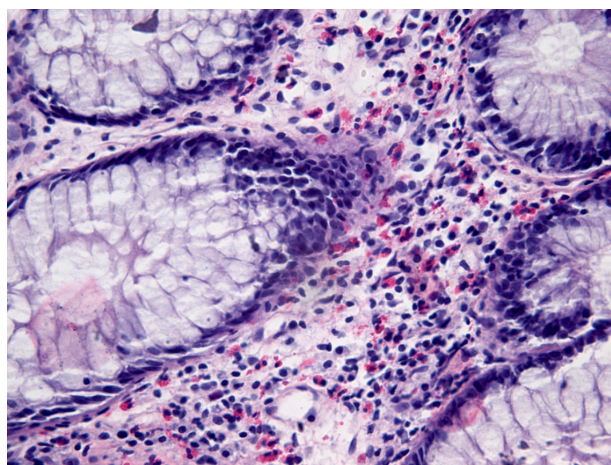


Рисунок 2 – Пациент Т., 57 лет. Сигмовидная кишка – общий вид (увеличение $\times 400$).

Хронический очаговый активный колит

с преобладанием эозинофильных гранулоцитов (до 60 в поле зрения при увеличении $\times 400$) в составе воспалительного инфильтрата (автор – А.Н. Млявый).

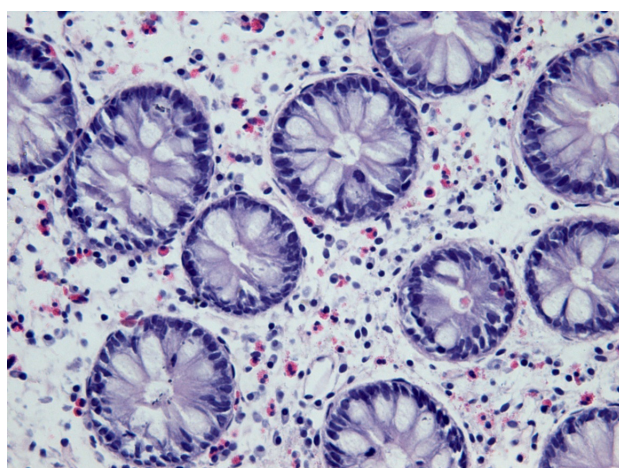


Рисунок 3. Пациент Т., 57 лет. Восходящая ободочная кишка – общий вид (при увеличении $\times 400$).

В собственной пластинке слизистой имеет место очагово-диффузное распределение эозинофильных гранулоцитов (до 60 в поле зрения при увеличении $\times 400$) (автор – А.Н. Млявый).

скопии большого увеличения $\times 200$) [10]. В отличие от пищевода, эозинофилы являются резидентными клетками слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, однако нормальное количество эозинофилов четко не определено, что затрудняет интерпретацию результатов биопсии [30-32].

В дополнение к подсчету общей плотности эозинофилов оценивают дегрануляцию как показатель активации эозинофилов. Можно наблюдать дегрануляцию в рутинно окрашенных срезах и оценивать её полуколичественно, однако

неизвестно, может ли травма при биопсии провоцировать иным образом дегрануляцию неактивных эозинофилов. По-видимому, дегрануляция эозинофилов не коррелирует с клинической симптоматикой [33]. Теоретически дегрануляция эозинофилов может привести к лизосомальному, окислительному и цитотоксическому повреждению и, в долгосрочной перспективе, к локализованному фиброзу [2], хотя о последнем в ЖКТ не сообщалось.

В большинстве случаев для диагностики ЭК доступна только оценка биоптата слизистой оболочки. Однако эозинофильная инфильтрация при ЭК возможна и в более глубоких слоях стенки толстой кишки. Так, в трех случаях псевдообструкции толстой кишки при ЭК был выявлен эозинофильный ганглионит в сплетении Мейснера [34].

В настоящее время диагностика ЭК остается достаточно сложной в связи с неспецифичностью клинических проявлений и отсутствием общепризнанных критериев для различия эозинофильной плотности слизистой оболочки толстой кишки в верхнем диапазоне нормы от диагностически значимого патологического увеличения количества эозинофилов.

Критерии диагноза ЭК

Диагноз первичного ЭК основан на наличии кишечных симптомов, эозинофилии периферической крови, эозинофильного асцита и

данных эндоскопии толстого кишечника, подтвержденных результатами гистологического исследования биоптата — эозинофильной инфильтрации слизистой толстой кишки, при тщательном исключении определенных причин эозинофилии [1, 6, 8, 35].

Многопрофильная целевая группа достигла консенсуса по диагностическим критериям эозинофильного эзофагита, в том числе наличие более 15 эозинофилов (в поле микроскопии большого увеличения $\times 200$) в плоскоклеточной слизистой оболочке пищевода [11]. Однако диагностические критерии ЭК не являются общепризнанными, хотя большинство авторов использовали диагностический порог 20 эозинофилов при микроскопии биоптата слизистой толстой кишки ($\times 200$) [1-3, 5, 6, 30, 32]. Следует отметить, что нормальные значения тканевых эозинофилов сильно различаются в слизистой оболочке различных сегментов толстой кишки, увеличиваясь в проксимальном направлении от менее 10 эозинофилов в прямой кишке до более 30 эозинофилов ($\times 200$) в слепой кишке [1, 6, 10]. Таким образом, местоположение биопсии также является важным для интерпретации результатов.

Дифференциальная диагностика

Более или менее заметная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки может быть результатом целого ряда состояний и факторов, и поэтому ЭК остается диагнозом исключения. Исследование биоптата слизистой толстой кишки у пациентов с ВЗК, в частности с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, часто обнаруживает выраженную эозинофильную инфильтрацию [36]. Паразитарная инвазия толстой кишки острицами, аскаридами и власоглавом может привести к заметной эозинофильной инфильтрации, поэтому необходимы повторное исследование кала на яйца гельминтов и серологические исследования для обнаружения в сыворотке крови специфических антител к тем или иным гельминтам [24, 25].

Дифференциальный диагноз эозинофильного колита:

- Кишечные гельминтозы:
 - энтеробиоз;
 - стронгилоидоз;
 - трихоцефалез;
 - аскаридоз.
- Медикаментозная колиты:

- клозапин;
- карбамазепин;
- рифампицин;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- циклоспорин;
- препараты золота.

– Идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES, ГЭС).

– Хронические воспалительные заболевания кишечника.

– Аллогенная трансплантация костного мозга.

– Синдром Толоса-Ханта.

Медикаментозный ЭК был описан в ответ на клозапин, карбамазепин, рифампицин, нестероидные противовоспалительные средства, циклоспорин и препараты золота [1, 26-28]. ЭК также был связан с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани, включая склеродермию, дерматомиозит и полимиозит, а также с аллогенной трансплантацией костного мозга [33] и редким синдромом Толоса-Ханта, который характеризуется воспалительной офтальмоплегией [24]. Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС) также может поражать толстую кишку, но это редкое состояние представляет стойкую и выраженную эозинофилию периферической крови с поражением органов-мишеней за пределами ЖКТ (например, сердца и кожи) [37].

Лечение ЭК

Диетотерапия

Элиминационные, олигоантигенные и элементарные (на основе аминокислот) диеты могут обеспечить симптоматическое облегчение у многих пациентов с ЭК, особенно у детей младшего возраста с проктитом [2, 3, 38]. Эта стратегия направлена на устранение определенных пищевых аллергенов, которые вызывают обострение ЭК или используют строгую элементарную диету, содержащую упрощенные ингредиенты, которые легко всасываются без дополнительного усвоения (аминокислоты, гидролизованные жиры и углеводы). Такая диета может быть эффективной в некоторых случаях, но ее обедненные вкусовые качества обычно снижают приверженность к лечению. Диетотерапия более эффективна у детей младше 3 лет, так как гиперчувствительность к пище в целом затрагивает до 6% всех детей раннего возраста. К счастью, пищевая толерантность

(подавление иммунного ответа на пищевой аллерген) развивается примерно в 80% случаев у детей к возрасту 5 лет.

Важное преимущество элиминационной диеты – возможность ограничения приема стероидов, предотвращая их потенциальные побочные неблагоприятные эффекты, особенно замедление роста у детей и подростков. Элиминационные диеты менее эффективны у подростков и взрослых пациентов, так как IgE-ассоциированные триггеры редко идентифицируются [38]. В более тяжелых случаях медикаментозная терапия становится клинически оправданной.

Фармакотерапия

Имеются ограниченные сведения о медикаментозной терапии, так как ЭК является довольно редким явлением, затрудняющим проведение рандомизированных клинических испытаний.

Глюкокортикоиды

Терапия глюкокортикоидами основана на анализе данных клинических отчетов и врачебном опыте [1-3, 39]. Благоприятные эффекты глюкокортикоидов при эозинофильных расстройствах в значительной степени опосредованы ингибированием факторов, стимулирующих рост эозинофилов: интерлейкина-3 (IL-3), интерлейкина-5 (IL-5) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Не существует на сегодняшний день рандомизированных контролируемых исследований об эффективности глюкокортикоидов при ЭГИР или конкретно при ЭК.

При ЭК преднизолон назначают внутрь в дозировках, аналогичных тем, которые используют при ВЗК, с начальной индукционной дозой 40-60 мг/кг (т.е. 1-2 мг/кг в сутки) в течение 8 недель, а затем постепенно снижают дозу с последующей полной отменой препарата через 6-8 недель. В большинстве исследований применение преднизолона внутрь улучшает клиническую симптоматику и патоморфологические данные у пациентов с ЭК [1-3, 8, 9, 14, 26].

Пациентам с рецидивирующим ЭК может потребоваться длительный прием низких доз глюкокортикоидов для достижения симптоматической ремиссии [39]. В качестве альтернативы сообщалось о приеме внутрь будесонида 6 мг/сутки, чтобы вызвать и затем поддерживать ремиссию до 2-х лет [40]. Этот стероидный препарат с высоким печеночным клиренсом первого

прохождения вызывает меньше неблагоприятных побочных эффектов, по сравнению с классическими кортикостероидами.

Вторичные причины ЭК (например, глистные инвазии или медикаментозные) должны быть исключены до применения глюкокортикоидов, чтобы избежать обострения основного заболевания.

Иммунодепрессанты

Вполне вероятно, что такие эозинофильно-активные цитокины, как IL-3, IL-5 и ГМ-КСФ, играют центральную роль при эозинофильных расстройствах. Хемокины, в том числе эотаксин, могут быть вовлечены в миграцию эозинофилов. Это является обоснованием для использования иммунодепрессантов, таких как азатиоприн или 6-меркаптопурин для подавления действия или продукции этих медиаторов, в результате чего уменьшается эозинофильная инфильтрация и наступает симптоматическое улучшение. Иммунодепрессанты имеют значение при тяжелом, рефрактерном или стероидозависимом ЭК [8]. Сочетание глюкокортикоидов и азатиоприна может уменьшить эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки ЖКТ и контролировать диарею при ЭГИР [2, 3].

Антагонисты рецепторов лейкотриенов

Монтелукаст селективно блокирует CysLT₁-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄ и LTE₄). Он уменьшает действие лейкотриенов – медиаторов хронического воспаления, блокирует миграцию и хемотракцию эозинофилов во многих тканях, включая ЖКТ.

Монтелукаст назначают внутрь в дозе 10-40 мг в сутки, курс терапии – до 3-4 месяцев. Препарат улучшает показатели эозинофилов в периферической крови и купирует гастроудоденальные симптомы у детей с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [2, 10]. У стероидозависимых пациентов с эозинофильным гастроэнтеритом монтелукаст может успешно поддерживать состояние клинической ремиссии, что обеспечивает безопасность и эффективность щадящей стероидной терапии [10, 41].

Роль монтелукаста еще предстоит оценить при ЭК, в частности, с точки зрения их полезности для проведения щадящей стероидной терапии.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Кетотифен блокирует кальциевые каналы, которые необходимы для дегрануляции тучных клеток и базофилов, тем самым стабилизируя клетку и таким образом предотвращая высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления, неконкурентно блокирует H1-гистаминовые рецепторы, подавляет накопление эозинофилов в тканях. Курс 12 месяцев является безопасной и эффективной альтернативой традиционной системной стероидной терапии при эозинофильном гастроэнтерите [2].

Кромогликат натрия, другой стабилизатор тучных клеток, отдельно или в сочетании с кетотифеном может иметь определенные перспективы для индукции ремиссии и поддерживающей терапии у пациентов с ЭГИР, но не эффективен при эозинофильном эзофагите. Однако не проводились исследования, касающиеся применения стабилизаторов мембран тучных клеток при ЭК [2, 3, 5].

Терапия биологическими препаратами

Новые подходы к терапии ЭГИР сфокусированы на таких биологических препаратах, как человеческие моноклональные антитела, действие которых направлено против конкретных структур, связанных с активацией иммунных клеток.

Омализумаб, селективный иммунодепрессант, представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные IgG1κ антитела, которые селективно связываются с IgE человека, и таким образом предотвращает неожиданные анафилактические реакции путем ограничения высвобождения медиаторов [2, 30, 42]. Омализумаб вводят подкожно в дозе 150-375 мг каждые 2 недели в течение 8-16 недель. Препарат снижает абсолютное количество эозинофилов в крови и обеспечивает симптоматическое улучшение при ЭГИР.

Меполизумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к интерлейкину-5 (IL-5), ключевому цитокину, стимулирующему рост и активность эозинофилов. Этот препарат вводят внутривенно 750 мг каждые 2 недели в течение 16 недель. Меполизумаб значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию при эозинофильном эзофагите [42, 43].

Необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы проверить, насколько перспективны человеческие моноклональные антитела при ЭК.

Прогноз при ЕС

ЭК, возникший в раннем детстве, имеет хороший прогноз. Он имеет тенденцию к спонтанному выздоровлению, нередко в течение нескольких дней. В отличие от детей, у взрослых обычно имеет место хроническое течение ЭК с периодами умеренной активности и периодами кажущейся ремиссии [1-3, 5, 10].

Клинический пример

Пациент К., 26 лет. Направлен на прием в гастроэнтерологический консультативный кабинет ВОСКЦ с диагнозом: «Болезнь Крона (БК)? Состояние после операции ушивания внутрибрюшного разрыва прямой кишки, наложения колостомы (27.08.2016 г.)».

На консультативном приеме 06.02.2017 г. пациент предъявлял жалобы на диарею через колостому – неоформленный стул без видимых примесей до 4 раза в сутки, и снижение массы тела на 5-6 кг. Из анамнеза известно, что 5 месяцев назад пациент получил закрытую травму живота с разрывом прямой кишки (во время купания в водоеме попал под струю водомета гидроцикла). По экстренным показаниям прооперирован в проктологическом отделении ВОСКЦ. Временная колостома была сформирована на уровне сигмовидной кишки как завершающая часть стандартной операции при таких травмах с целью прекратить на время поступление кала в прямую кишку [44].

Объективные данные: температура тела – 36,5°C. Кожа и видимые слизистые оболочки без изменений. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Пульс ритмичный, 76 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Органы грудной клетки без изменений. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации слегка болезненный в левой подвздошной области и левом фланке. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Лабораторные данные: общий анализ крови – эритроциты – $5,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 153 г/л, лейкоциты ($6,4 \times 10^9/л$), в лейкоцитарной формуле – лимфоцитоз (40%), эозинофилы (2%), СОЭ (3 мм/час). Биохимический анализ крови и общий анализ мочи без изменений.

Анализ кала – реакция Грегерсена отрицательная, яйца глистов не обнаружены.

Антитела ASCA IgA – отрицательны.

УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, поджелудочная железа, почки, предстательная железа не увеличены, паренхима без видимой очаговой патологии, обычной эхогенности. В желчном пузыре эхонегативное содержимое, его стенка не утолщена. Свободная жидкость в брюшной полости и увеличенные внутрибрюшные лимфоузлы не выявлены.

Фиброколоноскопия (ФКС) – *per ani* (через анус) и *per stomi* (через колостому): слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишки очагово гиперемирована, единичные эрозии. Удаление лигатурного инородного тела прямой кишки. Заключение: болезнь Крона? Проктосигмоидит (биопсия).

Биопсия 1 (*per ani*). Кусочек слизистой оболочки прямой кишки с признаками очагового эозинофильного колита, без атрофии. Количество эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки до 25-30 в поле зрения при увеличении $\times 400$, остальные клеточные элементы в пределах нормы. Эозинофильная инфильтрация распространяется за пределы собственной пластинки слизистой оболочки.

Биопсия 2 (*per stomi*). Кусочек слизистой оболочки сигмовидной кишки с признаками очагового эозинофильного колита без атрофии. Количество эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки до 35-40 в поле зрения при увеличении $\times 400$.

В послеоперационном периоде пациент получал парентерально антибактериальную терапию (ципрофлаксацин, цефотаксим, метронидазол). По поводу диареи принимал внутрь нифуроксазид, пробиотики (линекс).

В связи с обнаружением эозинофильной инфильтрации проведено аллергологическое обследование.

Кожные скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными, кожными, пыльцевыми, пищевыми аллергенами отрицательные. Общий IgE сыворотки крови – 43 мМЕ/мл (норма – 0-113 мМЕ/мл).

Реакция дегрануляции базофилов (непрямой тест Шелли): амоксициллин – 9%, метранидазол – 8%, кларитромицин – 8%, офлоксацин – 13%, тетрациклин – 11%, цефазолин – 18% (норма – до 20%).

Заключение аллерголога: клинико-лабораторные признаки аллергии не выявлены.

Пациент проконсультирован в Республиканском гастроэнтерологическом центре

(г.Минск). По данным обследования выставлен диагноз: очаговый эозинофильный проктосигмоидит на фоне закрытой травмы брюшной полости (внутрибрюшной разрыв прямой кишки с ушиванием и формированием колостомы 27.08.2016 г.). Функционирующая сигмостома.

Пациенту назначено лечение – кетотифен внутрь по 1 мг 2 раза/сутки 2 месяца, месалазин внутрь 2,0 г в сутки 3 месяца.

При консультативном осмотре через 2 месяца (апрель 2017 г.) на фоне проводимого лечения пациент отмечает восстановление массы тела до исходной массы до травмы, нормализацию стула – 1-2 раза в сутки, оформленный, без примесей.

Контроль ФКС с биопсией через 4 месяца (в июне 2017 г.). Заключение: хронический проктит, рубец в нижней трети прямой кишки. Биопсия слизистой прямой и сигмовидной кишки: слизистая с признаками неактивного колита, без атрофии. Количество эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки не превышает 5-7 в поле зрения ($\times 400$).

В проктологическом отделении УЗ ВОКСЦ (август 2017 г.) пациенту проведена реконструктивная операция – закрытие колостомы. В последующие 6 месяцев наблюдения состояние пациента удовлетворительное, признаков дисфункции ЖКТ пациент не отмечал.

Обсуждение

Эозинофильная инфильтрация слизистой толстой кишки может быть клинически значимой находкой у некоторых пациентов, однако отсутствует консенсус в отношении плотности эозинофилов, которую следует рассматривать как инфильтрацию оцениваемой области толстой кишки и количества изученных полей микроскопии, так и в отношении показаний и методов лечения. Учитывая недостаточность количественных данных, множество патологических состояний и лекарств, которые были связаны с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки толстого кишечника, изменчивость симптомов и отсутствие корреляции между симптомами и количеством эозинофилов [6, 20, 24-32], ЭК в большинстве случаев всего необходимо рассматривать как вторичный патологический процесс, значительно реже – как самостоятельную первичную нозологию.

По мнению авторов данного обзора, в

представленном клиническом наблюдении эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки следует рассматривать как вторичный ЭК, развившийся после проведенного оперативного лечения разрыва прямой кишки с формированием сигмостомы. Наиболее вероятной причиной развития очагового эозинофильного проктосигмоидита могла быть реакция на лигатурный материал, что не столь редко наблюдается в клинике абдоминальной хирургии [45]. Клиническое улучшение у пациента наступило после удаления инородного лигатурного тела прямой кишки во время ФКС и проведенного лечения.

Заключение

ЭК в большинстве случаев необходимо рассматривать как вторичную неспецифическую реакцию, значительно реже – как самостоятельную первичную нозологию. Диагностика первичного ЭК основана на биопсии слизистой толстой кишки, что является особенно сложной задачей в отсутствии строгих диагностических критериев, и требует исключения вторичных причин эозинофильной инфильтрации. Терапевтические подходы к ЭК основаны на анализе историй болезни и клинических отчетах об относительно небольших сериях случаев. Необходимы рандомизированные контролируемые клинические исследования, чтобы установить четкие клинические и патологические диагностические критерии ЭК и стратегию его менеджмента.

Литература

- Okpara, N. Eosinophilic colitis / N. Okpara, B. Aswad, G. Baffy // *World J. Gastroenterol.* – 2009 Jun. – Vol. 15, N 24. – P. 2975–2979.
- Alfadda, A. A. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment / A. A. Alfadda, M. A. Storr, E. A. Shaffer // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 100. – P. 59–72.
- Alfadda, A. A. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management / A. A. Alfadda, M. A. Storr, E. A. Shaffer // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2011 Sep. – Vol. 4, N 5. – P. 301–309.
- Kouro, T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy / T. Kouro, K. Takatsu // *Int. Immunol.* – 2009 Dec. – Vol. 21, N 12. – P. 1303–1309.
- Mehta, P. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections / P. Mehta, G. T. Furuta // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2015 Aug. – Vol. 35, N 3. – P. 413–437.
- Bates, A. W. Diagnosing Eosinophilic Colitis: histopathological pattern or nosological entity? / A. W. Bates // *Scientifica (Cairo)*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 682576.
- Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию / Ю. В. Колобовникова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 30–36.
- Rothenberg, M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) / M. E. Rothenberg // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004 Jan. – Vol. 113, N 1. – P. 11–28.
- Yan, B. M. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract / B. M. Yan, E. A. Shaffer // *Gut*. – 2009 May. – Vol. 58, N 5. – P. 721–732.
- Gonsalves, N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness / N. Gonsalves // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2007 Mar. – Vol. 36, N 1. – P. 75–91.
- Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment / G. T. Furuta [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007 Oct. – Vol. 133, N 4. – P. 1342–1363.
- Systemically derived large intestinal CD4⁺ Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea / M. N. Kweon [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000 Jul. – Vol. 106, N 2. – P. 199–206.
- Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis / H. Inamura [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2006 Sep-Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 228–230.
- Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature / K. H. Katsanos [et al.] // *J. Crohn's Colitis*. – 2011 Jun. – Vol. 5, N 3. – P. 256–261.
- Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases / S. A. Woodruff [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011 Jun. – Vol. 52, N 6. – P. 650–661.
- Wedemeyer, J. Role of gastrointestinal eosinophils in inflammatory bowel disease and intestinal tumours / J. Wedemeyer, K. Vosskuhl // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22, N 3. – P. 537–549.
- CCR3 Blockade Attenuates Eosinophilic Ileitis and Associated Remodeling / J. C. Masterson [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2011 Nov. – Vol. 179, N 5. – P. 2302–2314.
- Clinical value of serum eosinophilic cationic protein assessment in children with inflammatory bowel disease / A. Wedrychowicz [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2014 Dec. – Vol. 10, N 6. – P. 1142–1146.
- Eosinophil-mediated signaling attenuates inflammatory responses in experimental colitis / J. C. Masterson [et al.] // *Gut*. – 2014 Aug. – Vol. 64, N 8. – P. 1236–1247.
- Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy / P. Zazos [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2014 Dec. – Vol. 16, N 12. – P. 420–430.
- Fecal levels of leukocyte markers reflect disease activity in patients with ulcerative colitis / C. G. Peterson [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2007. – Vol. 67, N 8. – P. 810–820.
- CD34 is required for infiltration of eosinophils into the colon and pathology associated with DSS-induced ulcerative colitis / S. Maltby [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010 Sep. – Vol. 177, N 3. – P. 1244–1254.
- Intestinal macrophage/epithelial cell-derived CCL11/eotaxin-1 mediates eosinophil recruitment and function in pediatric ulcerative colitis / R. Ahrens [et al.] // *J. Immunol.*

- 2008 Nov. – Vol. 181, N 10. – P. 7390–7399.
24. Eosinophilic colitis accompanied by Tolosa-Hunt syndrome: report of a case / S. Kosugi [et al.] // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38, N 6. – P. 613–614.
 25. Chandrasekhara, V. Whipworm infection resulting in eosinophilic colitis with occult intestinal bleeding / V. Chandrasekhara, S. Arslanlar, J. Sreenarasimhaiah // Gastrointest. Endosc. – 2007 Apr. – Vol. 65, N 4. – P. 709–710.
 26. Eosinophilic colitis / V. R. Velchuru [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 11, N 10. – P. 1373–1375.
 27. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: a rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. Jimenez-Saenz [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006 Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 84–85.
 28. Tacrolimus-associated eosinophilic gastroenterocolitis in pediatric liver transplant recipients: role of potential food allergies in pathogenesis / S. A. Saeed [et al.] // Pediatr. Transplant. – 2006 Sep. – Vol. 10, N 6. – P. 730–735.
 29. Eosinophilic gastroenteritis involving the distal small intestine and proximal colon / G. Y. Ong [et al.] // Chang Gung Med. J. – 2002 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 56–61.
 30. Lucendo, A. J. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract / A. J. Lucendo // Scand. J. Gastroenterol. – 2010 Sep. – Vol. 45, N 9. – P. 1013–1021.
 31. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis / J. B. Hwang [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2007 Apr. – Vol. 22, N 2. – P. 213–217.
 32. Lee, C. K. Primary eosinophilic colitis as an unusual cause of chronic diarrhea / C. K. Lee, H. J. Kim // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42, suppl. 2. – P. E279–E280.
 33. Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series / S. Behjati [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009 Aug. – Vol. 49, N 2. – P. 208–215.
 34. Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction / M. G. Schäppi [et al.] // Gut. – 2003 May. – Vol. 52, N 5. – P. 752–755.
 35. Yan, B. M. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract / B. M. Yan, E. A. Shaffer // Gut. – 2009 May. – Vol. 58, N 5. – P. 721–732.
 36. Rubio, C. A. A method for the detection of eosinophilic granulocytes in colonoscopic biopsies from IBD patients / C. A. Rubio // Pathol. Res. Pract. – 2003. – Vol. 199, N 3. – P. 145–150.
 37. Roufosse, F. E. Hypereosinophilic syndromes / F. E. Roufosse, M. Goldman, E. Cogan // Orphanet J. Rare Dis. – 2007 Sep. – Vol. 2. – P. 37.
 38. Basilious A. Nutritional management of Eosinophilic Gastroenteropathies: case series from the community / A. Basilious, J. Liem // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2011 May. – Vol. 7. – P. 10.
 39. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients / M. J. Chen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2003 Dec. – Vol. 9, N 12. – P. 2813–2816.
 40. Tan, A. C. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets / A. C. Tan, J. W. Kruimel, T. H. Naber // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001 Apr. – Vol. 13, N 4. – P. 425–427.
 41. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia / C. A. Friesen [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004 Mar. – Vol. 38, N 3. – P. 343–351.
 42. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis / M. L. Stein [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006 Dec. – Vol. 118, N 6. – P. 1312–1319.
 43. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders / S. Foroughi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007 Sep. – Vol. 120, N 3. – P. 594–601.
 44. Оперативная хирургия : пер. с англ. / ред. И. Л. Литманн. – Будапешт : Изд-во АН Венгрии, 1982. – 1175 с.
 45. Samartsev, V. A. Sutures in abdominal surgery: biomechanical study and clinical application / V. A. Samartsev, A. G. Kuchumov, V. A. Gavrilov // Cent. Eur. J. Med. – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. 849–859.

Поступила 04.12.2017 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. World J Gastroenterol. 2009 Jun;15(24):2975-9.
2. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. Br Med Bull. 2011;100:59-72. doi: 10.1093/bmb/ldr045.
3. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. Therap Adv Gastroenterol. 2011 Sep;4(5):301-9. doi: 10.1177/1756283X10392443.
4. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. Int Immunol. 2009 Dec;21(12):1303-9. doi: 10.1093/intimm/dxp102.
5. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections. Immunol Allergy Clin North Am. 2015 Aug;35(3):413-37. doi: 10.1016/j.iac.2015.04.003.
6. Bates A. W. Diagnosing Eosinophilic Colitis: histopathological pattern or nosological entity? Scientifica (Cairo). 2012;2012:682576. doi: 10.6064/2012/682576.
7. Kolobovnikova YuV, Urazova OI, Novitskiy VV, Litvinova LS, Chumakova SP. Eosinophil: a modern view of kinetics, structure and function. Gematologiya Transfuziologiya. 2012;57(1):30-6.
8. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2004 Jan;113(1):11-28; quiz 29. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047.
9. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. Gut. 2009 May;58(5):721-32. doi: 10.1136/gut.2008.165894.
10. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. Gastroenterol Clin North Am. 2007 Mar;36(1):75-91. doi: 10.1016/j.gtc.2007.01.003.
11. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology. 2007 Oct;133(4):1342-63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.

12. Kweon MN, Yamamoto M, Kajiki M, Takahashi I, Kiyono H. Systemically derived large intestinal CD4⁺ Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2):199-206. doi: 10.1172/JCI8490.
13. Inamura H, Kashiwase Y, Morioka J, Suzuki K, Igarashi Y, Kurosawa M. Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006 Sep-Oct;34(5):228-30.
14. Katsanos KH, Zinovieva E, Lambri E, Tsianos EV. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colitis.* 2011 Jun;5(3):256-61. doi: 10.1016/j.crohns.2011.02.009.
15. Woodruff SA, Masterson JC, Fillon S, Robinson ZD, Furuta GT. Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jun;52(6):650-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182128512.
16. Wedemeyer J, Vosskuhl K. Role of gastrointestinal eosinophils in inflammatory bowel disease and intestinal tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(3):537-49. doi: 10.1016/j.bpg.2007.12.001.
17. Masterson JC, McNamee EN, Jedlicka P, Fillon S, Ruybal J, Hosford L, et al. CCR3 Blockade Attenuates Eosinophilic Ileitis and Associated Remodeling. *Am J Pathol.* 2011 Nov;179(5):2302-14. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.07.039.
18. Wędrychowicz A, Tomasik P, Pieczarkowski K, Kowalska-Duplaga K, Grzenda-Adamek Z, Fyderek S. Clinical value of serum eosinophilic cationic protein assessment in children with inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci.* 2014 Dec;10(6):1142-6. doi: 10.5114/aoms.2013.34415.
19. Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD, et al. Eosinophil-mediated signaling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. *Gut.* 2015 Aug;64(8):1236-47. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306998.
20. Zezos P, Patsiaoura K, Nakos A, Mpoumponaris A, Vassiliadis T, Gioulema O, et al. Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. *Colorectal Dis.* 2014 Dec;16(12):O420-30. doi: 10.1111/codi.12725.
21. Peterson CG, Sangfelt P, Wagner M, Hansson T, Lettesjö H, Carlson M. Fecal levels of leukocyte markers reflect disease activity in patients with ulcerative colitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(8):810-20.
22. Maltby S, Wohlfarth C, Gold M, Zbytnuik L, Hughes MR, McNaghy KM. CD34 is required for infiltration of eosinophils into the colon and pathology associated with DSS-induced ulcerative colitis. *Am J Pathol.* 2010 Sep;177(3):1244-54. doi: 10.2353/ajpath.2010.100191.
23. Ahrens R, Waddell A, Seidu L, Blanchard C, Carey R, Forbes E, et al. Intestinal macrophage/epithelial cell-derived CCL11/eotaxin-1 mediates eosinophil recruitment and function in pediatric ulcerative colitis. *J Immunol.* 2008 Nov;181(10):7390-9.
24. Ahrens R, Waddell A, Seidu L, Blanchard C, Carey R, Forbes E, et al. Eosinophilic colitis accompanied by Tolosa-Hunt syndrome: report of a case. *J Gastroenterol.* 2003;38(6):613-4.
25. Chandrasekhara V, Arslanlar S, Sreenarasimhaiah J. Whipworm infection resulting in eosinophilic colitis with occult intestinal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2007 Apr;65(4):709-10. doi: 10.1016/j.gie.2006.07.005.
26. Velchuru VR, Khan MA, Hellquist HB, Studley JG. Eosinophilic colitis. *J Gastrointest Surg.* 2007 Oct;11(10):1373-5. doi: 10.1007/s11605-006-0055-1.
27. Jiménez-Sáenz M, González-Cámpora R, Linares-Santiago E, Herrerías-Gutiérrez JM. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: a rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Jan;40(1):84-5.
28. Saeed SA, Integlia MJ, Pleskow RG, Calenda KA, Rohrer RJ, Dayal Y, et al. Tacrolimus-associated eosinophilic gastroenterocolitis in pediatric liver transplant recipients: role of potential food allergies in pathogenesis. *Pediatr Transplant.* 2006 Sep;10(6):730-5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00538.x.
29. Ong GY, Hsu CC, Changchien CS, Lu SN, Huang SC. Eosinophilic gastroenteritis involving the distal small intestine and proximal colon. *Chang Gung Med J.* 2002 Jan;25(1):56-61.
30. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Sep;45(9):1013-21. doi: 10.3109/00365521003690251.
31. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci.* 2007 Apr;22(2):213-7. doi: 10.3346/jkms.2007.22.2.213.
32. Lee CK, Kim HJ. Primary eosinophilic colitis as an unusual cause of chronic diarrhea. *Endoscopy.* 2010;42 Suppl 2:E279-80. doi: 10.1055/s-0029-1244167.
33. Behjati S, Zilbauer M, Heuschkel R, Phillips A, Salvestrini C, Torrente F, et al. Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Aug;49(2):208-15. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818de373.
34. Schäppi MG, Smith VV, Milla PJ, Lindley KJ. Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut.* 2003 May;52(5):752-5.
35. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut.* 2009 May;58(5):721-32. doi: 10.1136/gut.2008.165894.
36. Rubio CA. A method for the detection of eosinophilic granulocytes in colonoscopic biopsies from IBD patients. *Pathol Res Pract.* 2003;199(3):145-50.
37. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Sep;2:37.
38. Basilious A, Liem J. Nutritional management of Eosinophilic Gastroenteropathies: case series from the community. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011 May;7:10. doi: 10.1186/1710-1492-7-10.
39. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec;9(12):2813-6.
40. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Apr;13(4):425-7.
41. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, Neustrom M, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Mar;38(3):343-51.
42. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006

- Dec;118(6):1312-9.
43. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):594-601.
44. Litmann IL, red. Operative surgery: per. s angl. Budapest, Hungary: Izd-vo AN Vengrii; 1982. 1175 p. (In Russ.)
45. Samartsev VA, Kuchumov AG, Gavrilov VA. Sutures in abdominal surgery: biomechanical study and clinical application. *Cent Eur J Med.* 2014;9(6):849-859. doi: <https://doi.org/10.2478/s11536-013-0334-7>.

Submitted 04.12.2017

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Немцов Леонид Михайлович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Юпатов Геннадий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Гавриленко Лариса Александровна – заведующая гастроэнтерологическим отделением, Витебский областной клинический специализированный центр;

Млявий Алексей Николаевич – врач-патологоанатом, Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро;

Косинец Наталья Сергеевна – врач-гастроэнтеролог консультативно-диагностического гастроэнтерологического кабинета, Витебский областной клинический специализированный центр;

Хвощёв Александр Викторович – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Nemtsov L.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Yupatau G.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Gavrilenko L.A. – head of the gastroenterological department, Vitebsk Regional Clinical Specialized Centre;

Mlyaviy A.N. – pathoanatomist, Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau;

Kosinets N.S. – gastroenterologist of the consultation-diagnosis gastroenterological office, Vitebsk Regional Clinical Specialized Centre;

Khvoshchyov A.V. – clinical resident of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. E-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases Propedeutics. E-mail: lineae@tut.by – Leonid M. Nemtsov.